

Hoofdstuk 1

Herhaaldelijk toedienen van botuline neurotoxine type A (Botox) is momenteel de eerstelijns interventionele behandeling voor kwijlen omdat het minimaal invasief is en er slechts een beperkt risico is op ernstige bijwerkingen. Botox is bij de meerderheid van de patiënten dan ook effectief. Het effect is echter tijdelijk, en injecties zijn ten minste eenmaal per jaar nodig om het effect te behouden. Bovendien wordt Botox onder algehele anesthesie geïnjecteerd, zodat er voor één injectie meerdere ziekenhuisbezoeken noodzakelijk zijn. Deze nadelen leiden vaak tot het staken van de behandeling. Een andere reden voor het staken van de behandeling is afname van het effect na herhaalde behandelingen. Neutraliserende antilichamen specifiek voor Botox kunnen een rol spelen in het afnemend effect na herhaalde injecties. Andere literatuur suggereert echter juist atrofie van de speekselklieren hetgeen een blijvende vermindering van het kwijlen tot gevolg zou hebben. Het doel van deze studie is het effect van herhaalde Botox injecties te evalueren.

De belangrijkste uitkomstmaten zijn de objectieve drooling quotiënt (DQ, range 0 - 100%) en een meer subjectieve visueel analoge schaal (VAS, range 0 - 100) voor de ernst van kwijlen over de afgelopen 2 weken zoals beoordeeld door ouders of verzorgers. De DQ betreft een objectieve meting voor kwijlen en weerspiegelt in welk percentage van de tijd er nieuw speeksel uit de mond loopt zoals beoordeeld door een van de logopedisten. De resultaten bij baseline (voorafgaand aan de behandeling) werden vergeleken met de resultaten 8 weken na de behandeling.

Het objectieve (DQ) en subjectieve (VAS) effect na de tweede injectie was lager in vergelijking met de eerste injectie. De derde injectie toonde minder objectief en significant minder subjectief effect vergeleken met de eerste injectie. Een algemeen succespercentage van 74,0%, 41,6%, en 45,8% werd gevonden voor respectievelijk de eerste, tweede, en derde injectie. Concluderend blijkt er uit het eerste hoofdstuk dat er weliswaar enig verlies van effect kan optreden na herhaalde injecties, maar dat bij de meeste patiënten een voortdurend effect van Botox wordt gezien.

Hoofdstuk 2

Als het kwijlen ondanks herhaalde botuline neurotoxine type A (Botox) injecties aanhoudt, uiten patiënten en verzorgers vaak de wens voor een permanente oplossing. Chirurgische technieken zoals het verwijderen van de onderkaakspeekselklier (Submandibular Gland Excision ofwel SMGE) of het naar achter toe verleggen van de afvoergang van deze speekselklier (Submandibular Duct Relocation with Sublingual Gland Excision ofwel SMDR) zijn bij een meerderheid van de patiënten effectief. Beide hebben echter een aantal nadelen: bij een SMGE ontkom je niet aan littekens in de huid onder de kaakrand, terwijl SMDR een technisch meer uitdagende procedure is die niet bij alle patiënten uitgevoerd kan worden. Beide procedures gaan ook gepaard met een aanzienlijke operatietijd en vereisen, in het geval van SMDR, meerdere dagen ziekenhuisopname. 2-Duct Ligatie (2-DL), ook wel het afbinden van de afvoergang van de onderkaakspeekselklier, heeft onlangs aan populariteit gewonnen als een minimaal invasieve, eenvoudige en korte procedure. In die zin lijkt deze behandeling wellicht op Botox injecties omdat dit ook een relatief kleine ingreep betreft. De effectiviteit van 2-DL is echter minder goed bewezen dan SMDR en SMGE. Het tweede hoofdstuk heeft als doel het effect van 2-DL en Botox voor de behandeling van kwijlen te vergelijken.

De belangrijkste uitkomsten waren het behandelresultaat, gedefinieerd als een $\geq 50\%$ reductie in DQ of VAS na 32 weken. VAS en DQ behoorden tot de secundaire uitkomstmaten van deze studie. Metingen werden verricht op baseline en 8 en 32 weken na de interventie. Drieënvijftig patiënten met een gemiddelde leeftijd van 11 jaar werden geanalyseerd. Het behandelingsresultaat van de twee methodes verschilde significant en was tijdens de meting op 32 weken 63% voor 2-DL en 27% voor Botox. Baseline VAS en DQ waren gelijk voor beide behandelarmen, maar voor zowel VAS als DQ waren de follow-up metingen na 2-DL lager vergeleken met Botox. Het totaal aantal patiënten met bijwerkingen was 41% na 2-DL en 19% na Botox ($p = 0,088$). Het totaal aantal dagen postoperatieve klachten was significant hoger (gemiddeld 9,6 vs 3,6 dagen) na 2-DL dan na Botox. Het behandelingsresultaat na 2-DL was na 32 weken 26% lager dan het behandelingsresultaat na 8 weken.

Wij concluderen dat 2-DL een effectievere behandeling voor kwijlen is dan Botox, maar een iets groter risico op complicaties en morbiditeit met zich meebrengt. Bovendien is er een zekere mate van terugval tussen 8 en 32 weken na 2-DL.

Hoofdstuk 3

Het doel van hoofdstuk 3 was het evalueren van het effect van 2-DL na eerdere Botox injecties.

Negenentwintig ernstig kwijlende kinderen (15 jongens) kregen Botox op een gemiddelde leeftijd van 9 jaar en 6 maanden (SD 2jr, 5m), gevolgd door 2-DL op een gemiddelde leeftijd van 10 jaar en 11 maanden (SD 2jr, 4m). De primaire uitkomstmaten waren de VAS en de DQ. Gegevens werden verkregen vóór elke interventie en 8 en 32 weken na de interventies.

VAS na 2-DL was significant lager bij follow-up vergeleken met Botox. De DQ van Botox en 2-DL verschilden niet significant van elkaar tijdens de follow-up ($p=0,46$). De baseline DQ verschilden niet significant van de follow-up bij zowel Botox als 2-DL. Bij 32 weken follow-up is er een significant lagere subjectieve ernst van kwijlen na 2-DL dan na eerdere Botox injecties. Een succesvolle behandeling met Botox is geen voorspeller voor een effectieve behandeling met 2-DL.

Wij concluderen dat Botox en 2-DL beide effectieve behandelmodaliteiten voor kwijlen zijn. Op lange termijn lijkt er echter een beter subjectief effect te zijn van 2-DL. Bovendien blijkt er uit deze studie dat Botox behandelingseffect geen voorspellende waarde heeft voor het behandelingsucces van 2-DL bij dezelfde patiënt in een later stadium.

Hoofdstuk 4

Kwijlen blijkt in 40% van de patiënten refractair te zijn aan 2-DL. Tot op heden is er echter weinig bekend over de voorspellers voor behandelingsucces van chirurgie voor kwijlen. In andere woorden, er is op dit moment weinig duidelijkheid waarom sommige patiënten goed reageren op een behandeling en anderen niet. Hoofdstuk

4 heeft als doel voorspellers voor behandelingsucces en de effectiviteit van 2-DL te bestuderen.

Na exclusie van 4 patiënten vanwege ontbrekende of onbetrouwbare primaire uitkomsten, bleven vijftig kinderen met matig tot ernstig kwijlen over voor analyses. De gemiddelde leeftijd ten tijde van de operatie was 12 jaar. Uitkomstmaten in deze retrospectieve studie waren DQ en VAS. Succes van de behandeling werd gedefinieerd als $\geq 50\%$ VAS en/of DQ afname vanaf baseline tot de meting 32 weken na de behandeling. Metingen werden verricht op de baseline, op 8 en 32 weken.

Leeftijd (ouder), adequate houding (niet voorovergebogen), en normale spraak zijn voorspellers voor succes van de behandeling. DQ en VAS waren significant lager op 8 en 32 weken vergeleken met de metingen op baseline.

Alle drie de variabelen zijn preoperatief goed te beoordelen en te bepalen in de spreekkamer. De voorspellende variabelen helpen de clinicus in te schatten welke patiënten veel en welke patiënten weinig kans hebben op behandelingsucces. Deze studie bevestigt een significante subjectieve en objectieve afname van het kwijlen na 2-DL.

Hoofdstuk 5

Botox injecties en 2-DL worden gebruikt om ernstig kwijlen te behandelen. Hoewel de interventies effectief zijn voor de behandeling van kwijlen, zijn patiënten zelden compleet droog na deze behandeling. Tot op heden is het onduidelijk of deze interventies een positieve invloed hebben op de kwaliteit van leven, het dagelijks leven, de sociale interactie en de zelfwaardering. Het vijfde hoofdstuk evalueert de impact van verminderen van kwijlen op het dagelijks leven en verzorging, sociale interactie, en het gevoel van eigenwaarde na 2-DL vergeleken met Botox.

De studieopzet was vergelijkbaar met de methodologie gerapporteerd in hoofdstuk 2; patiënten werden willekeurig toegewezen aan Botox of 2-DL. Beide interventies werden uitgevoerd onder algehele anesthesie en de patiënten konden na beide

procedures dezelfde dag weer naar huis. Drieënvijftig kinderen en adolescenten met ernstig kwijlen van 8 jaar en ouder, met cerebrale parese of een andere niet-progressieve neurostoornis werden geanalyseerd. Een vragenlijst over de ernst van het kwijlen in specifieke posities en dagelijkse activiteiten en de impact op het dagelijks leven en verzorging werd door ouders of verzorgers ingevuld op baseline en 8 en 32 weken na de behandeling.

Dit hoofdstuk bevestigt een vermindering van het kwijlen door zowel Botox als 2-DL en levert nieuw bewijs voor een verbeterd welzijn door een vermindering van het kwijlen. Hoewel er een groter risico is op complicaties en morbiditeit na 2-DL dan bij Botox, was er na 2-DL een significant groter en langduriger positief effect op bijna alle uitkomsten die gerelateerd zijn aan de kwaliteit van leven.

Hoofdstuk 6

Er is weinig bekend over de kosten en de kosteneffectiviteit van de verschillende behandelingen voor kwijlen. Het doel van hoofdstuk 6 was om de kosteneffectiviteit van injecties met Botox te vergelijken met 2-DL voor ernstig kwijlen na één behandelingscyclus.

Deze studie is onderdeel van een grotere, deels enkelblinde, gerandomiseerde klinische studie waarvan de methodologie wordt gerapporteerd in hoofdstuk 2. Drieënvijftig patiënten werden gerandomiseerd toegewezen naar behandeling met Botox of 2-DL. Een kosten-effectiviteitsratio werd berekend met het behandelings succes als effectiviteitsmaat. Behandelingssucces werd gedefinieerd als een afname van $\geq 50\%$ van baseline tot 32 weken in de VAS of DQ.

De gemiddelde kosten voor één behandelingscyclus, die één Botox injectie omvatte, bedroegen €1929 (standaardfout 62) voor Botox en €3155 (standaardfout 99) voor 2-DL. Het behandelings succes was in het voordeel van 2-DL (63% vs 27%). De kosten-effectiviteitsratio was €34 per 1% winst in behandelings succes in het voordeel van 2-DL versus Botox. Hoewel een eenmalige Botox behandeling minder duur is, is er een grotere behandelingsrespons met een verondersteld effect op langere termijn na

2-DL, zodat de kosten ervan in het algemeen slechts eenmaal hoeven te worden betaald voor een "levenslange oplossing". De resultaten in deze studie laten zien dat 2-DL gelijk is in kosten na ongeveer 1,5 Botox injectie.

Wij concluderen dat de extra kosten van 2-DL worden gecompenseerd door een groter succespercentage van de behandeling dan bij Botox. Toekomstig onderzoek moet dit bevestigen en zich zowel richten op de kosten op lange termijn als op het effect van beide behandelingen gedurende meerdere cycli.

Hoofdstuk 7

Eerdere studies toonden aan dat 2-DL significant effectiever is dan Botox. Echter, 26% van de patiënten recidiveerde in de periode tussen week 8 en 32 weken na 2-DL. In de beschikbare literatuur varieert het recidiveren van kwijlen na 2-DL van 0% tot 58%, maar studies die zich richten op het lange termijn effect van 2-DL zijn schaars en van beperkte methodologische kwaliteit. Hoofdstuk 7 heeft als doel de effectiviteit van 2-DL op middellange tot lange termijn (1 tot 12 jaar) te evalueren.

Het cohort bestond uit 42 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 13 jaar. De belangrijkste uitkomstmaat was de VAS welke werd vergeleken op baseline, 32 weken na de interventie, en 1 - 12 jaar na de interventie in een cross-sectionele opzet.

Dit hoofdstuk laat een significant subjectief effect zien op de ernst van het kwijlen op de middellange tot lange termijn. Toch is er ook een zekere mate van recidief in deze periode, en 33% van de patiënten had een vervolgbehandeling nodig na 2-DL. De meerderheid van de patiënten en verzorgers zou 2-DL echter wel aanbevelen aan andere patiënten met dit probleem.

Hoofdstuk 8

Hoofdstuk 8 heeft als doel het effect van revisiechirurgie te bepalen bij patiënten die eerder 2-DL of SMDR ondergingen. Het is nog niet duidelijk of falen van de behandeling (2-DL of SMDR) primair verklaard wordt door chirurgisch falen, d.w.z.

alternatieve afvoergangen die in de mond uitkomen, (compensatoire) toename van speekselvloed vanuit andere speekselklieren, of dat andere klinische variabelen het falen van de behandeling verklaren. Het tweede doel van deze studie is om een verklaring te vinden voor onsuccesvolle 2-DL of SMDR.

Het cohort werd historisch geïdentificeerd waarbij patiënten met ernstig kwijlen die 2-DL of SMDR ondergingen waarvoor een her-interventie nodig was, geschikt waren voor de studie. Een referentie cohort werd gebruikt om te controleren voor klinische variabelen. Tien patiënten werden geïnccludeerd, van wie zes mannen. Acht patiënten ondergingen een 2-DL, en 2 patiënten ondergingen een SMDR. Her-interventies waren: SMGE bij 7 patiënten en het afbinden van de afvoergang van de oorspeekselklier bij 3 patiënten. Eén patiënt onderging tertiaire chirurgie (ligatie van de ductus parotis na her-interventie in de vorm van een SMGE). Slechts bij drie patiënten was de her-interventie succesvol waarbij succes werd gedefinieerd als een vermindering van 50% van VAS en/of DQ van baseline tot 32 weken. Er werd geen verschil gevonden tussen de techniek van her-interventie (parotis duct ligatie of submandibulaire klier extirpatie). Er waren significant meer gevallen met ernstige tandheelkundige malocclusie (50% vs. 21%, P-waarde = 0,047) en zeer ernstige spraakstoornissen (80% vs. 42%, P-waarde = 0,042) in het huidige cohort in vergelijking met het referentiec cohort. De terugval in kwijlen wordt hoogstwaarschijnlijk niet alleen veroorzaakt door alternatieve speekselwegen of chirurgisch falen van de primaire interventie omdat her-interventie (SMGE) niet leidde tot behandelingsucces. Dysartrie en tandheelkundige malocclusie zouden de behandelingsuitkomsten negatief kunnen beïnvloeden, maar toekomstig onderzoek is nodig om de voorspellende waarde hiervan te bevestigen. Verder is het op basis van de bevindingen in deze studie niet mogelijk om compensatoire hypersalivatie na submandibulaire klierchirurgie uit te sluiten.

Discussie en conclusie

De meeste patiënten hebben goed effect van 2-DL in de vorm van het verlichten van de impact van het kwijlen op het dagelijks leven en verzorging, materiële schade en sociale interactie. Toch is er een zekere mate van recidief van kwijlen na 2-DL.

Het niet effectief zijn van 2-DL of recidiveren van kwijlen na 2-DL is vermoedelijk multifactorieel waarbij een van de factoren, een alternatieve speeksel route, waarschijnlijk is.

Het effect van 2-DL lijkt inferieur aan andere chirurgische procedures zoals SMDR en SMGE. Echter, 2-DL is een korte procedure die in dagbehandeling wordt uitgevoerd met een beperkt risico op ernstige bijwerkingen.

De resultaten in dit proefschrift bevestigen bovendien dat submandibulaire Botox effectief is voor de behandeling van anterieur kwijlen, met significante verlichting van de impact van het kwijlen op het dagelijks leven en de zorg, en verbetering van de sociale interactie en het gevoel van eigenwaarde, waarbij de kosten relatief laag zijn, en er slechts een beperkt risico is op bijwerkingen en postoperatieve klachten.

Hoewel de ziekenhuis- en gemeenschapskosten na 2-DL significant hoger zijn voor 2-DL, is het behandelingseffect na 2-DL hoger en langduriger. Om het behandelingseffect na Botox te behouden zijn jaarlijks injecties nodig, dus 2-DL zou op de middellange tot lange termijn kosteneffectief kunnen zijn in vergelijking met meerdere Botox injecties omdat 2-DL qua kosten gelijk is aan 1,5 keer een Botox injectie.

In vergelijking met Botox lijkt er een groter effect op te treden na 2-DL, zij het met een grotere morbiditeit. Hoewel er een grotere morbiditeit is na 2-DL, is er in vergelijking met Botox een grotere winst in kwaliteit van leven na 2-DL. Enerzijds moet worden gesteld dat er een aanzienlijke mate van recidief is na 2-DL op de middellange tot lange termijn welke waarschijnlijk mede veroorzaakt wordt door alternatieve speekselwegen. Anderzijds is het effect van Botox altijd tijdelijk, en is er een (beperkte) afname van het effect na herhaalde injecties. Wij concluderen niet dat 2-DL Botox moet vervangen, maar als er vraag is naar een potentieel permanente oplossing voor kwijlen, zou 2-DL kunnen dienen als eerste chirurgische behandelingsoptie. Toekomstig onderzoek moet strategieën evalueren om alternatieve speekselwegen te voorkomen na 2-DL. Tot die tijd moeten patiënten en verzorgers worden geïnformeerd over de kans dat het

kwijlen terugkomt na 2-DL. Tenslotte moet men 2-DL zorgvuldig overwegen in geval van geïsoleerd anterieur kwijlen omdat SMDR, naar onze mening, momenteel de superieure behandeling is voor anterieur kwijlen en SMDR niet meer tot de behandel mogelijkheden valt als er al eerder een 2-DL verricht is. Hoewel het effect van SMGE na 2-DL beperkt is, is SMGE technisch gezien nog steeds mogelijk na 2-DL.

Toekomstig onderzoek - *Ethanol submandibulaire ductusligatie voor de behandeling van ernstig kwijlen bij kinderen met een neurologische aandoening*

Bij ongeveer een kwart van de patiënten recidiveerde het kwijlen in de periode tussen week 8 en 32 weken na 2-DL. Alternatieve speekselwegen werden voorgesteld als de belangrijkste reden voor recidief en falen van de behandeling van 2-DL. Recente literatuur illustreerde dat intraductale ethanol infusie in de speekselklier veilig en effectief is voor de behandeling van kwijlen.

Het laatste deel van dit proefschrift presenteert de opzet van toekomstig onderzoek dat de haalbaarheid evalueert van submandibulaire ductus ligatie direct na intraductale ethanol infusie in de submandibulaire speekselklier (Ethanol two-duct ligatie) om het behandel effect te verbeteren, en recidief en alternatieve speekselroutes na 2-DL te voorkomen.